

## Ophthalmological use of fluorocarbon with low dissolved oxygen content, e.g. for treating ischemic retinal disease

Patent Number: DE19861012

Publication date: 1999-09-30

Inventor(s): MENZ DIRK-HENNING (DE); DRESP JOACHIM (DE); KOBUCH KARIN (DE); GABEL VEIT-PETER (DE)

Applicant(s):: PHARM PUR GMBH (DE)

Requested Patent:  DE19861012

Application Number: DE19981061012 19980318

Priority Number (s): DE19981011683 19980318

IPC Classification: A61K31/02

EC Classification: A61K31/025, A61K9/00M16

Equivalents:  EP0965338

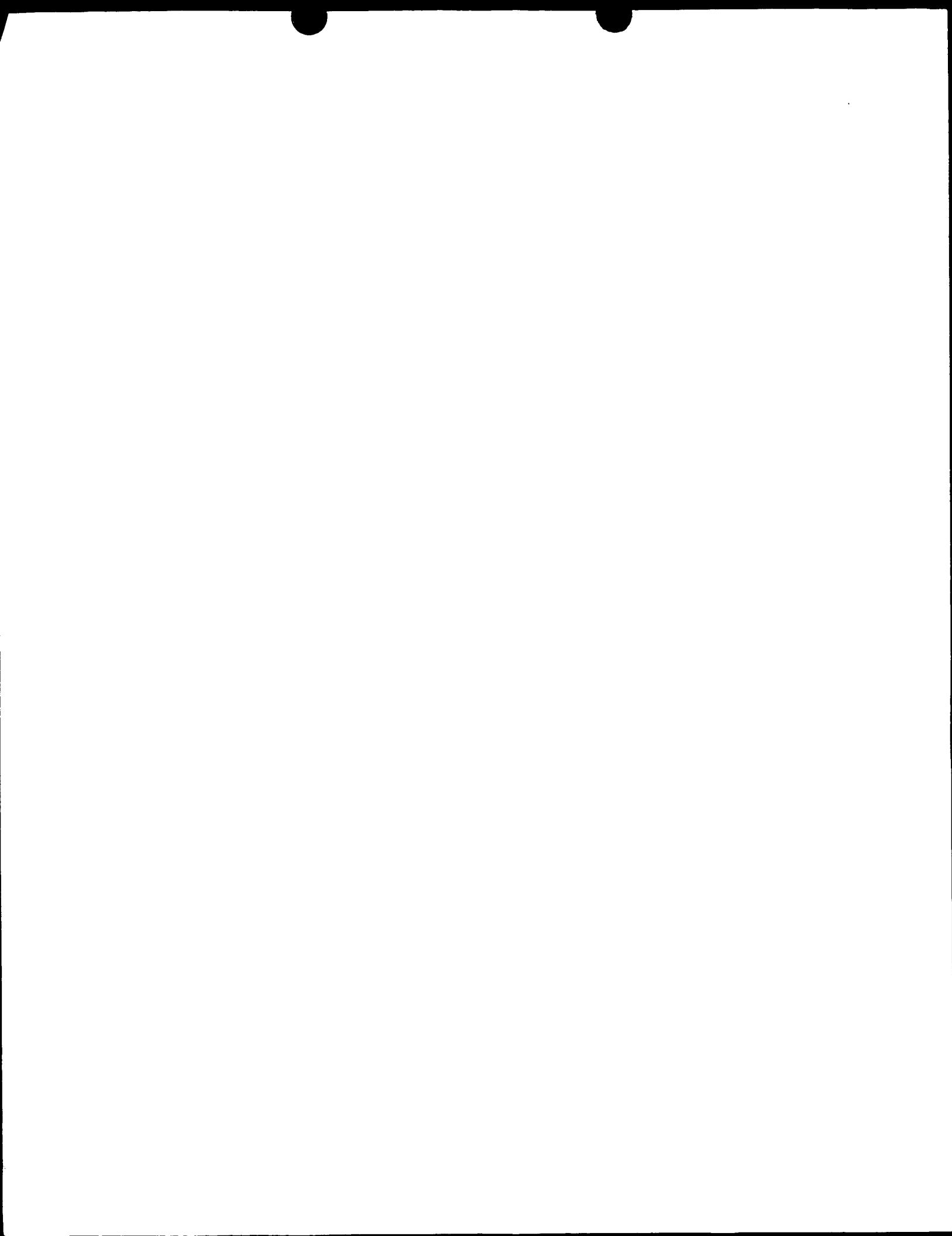
---

### Abstract

---

The use of a fluorocarbon (I) containing less than 6 vol. % of dissolved oxygen is claimed as an agent for ophthalmological treatment.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑪ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 198 61 012 A 1

⑤ Int. Cl. 6;  
A 61 K 31/02

⑪ Aktenzeichen: 198 61 012.2  
⑪ Anmeldetag: 18. 3. 98  
⑪ Offenlegungstag: 30. 9. 99

⑦ ① Anmelder:  
Pharm Pur GmbH, 86156 Augsburg, DE

⑦ ④ Vertreter:  
PATENTANWÄLTE CHARRIER RAPP & LIEBAU,  
86152 Augsburg

⑦ ② Teil aus: 198 11 683.7

⑦ ③ Erfinder:  
Kobuch, Karin, Dr., 93080 Pentling, DE; Gabel,  
Veit-Peter, Prof., 93049 Regensburg, DE; Dresp,  
Joachim, Dr., 81825 München, DE; Menz,  
Dirk-Henning, Dr., 86420 Diedorf, DE

⑦ ⑤ Entgegenhaltungen:  
EP 05 63 446 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen  
Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤ ④ Behandlungsmittel für die Ophthalmologie  
⑤ ⑤ Die Erfindung betrifft Fluorcarbone, insbesondere in ihrer Verwendung in der Ophtalmologie. Es hat sich als nachteilig herausgestellt, daß die bekannten Fluorcarbone nur über einen beschränkten Zeitraum im Auge belassen werden können, da sie dort Schäden anrichten. Die Aufgabe, ein Behandlungsmittel für die Ophtalmologie so auszubilden, daß auch bei längerer Anwendungsdauer keine oder nur geringe Schädigungen der Netzhaut und der angrenzenden intraokulären Strukturen auftreten, wird durch die Verwendung eines Fluorcarbons mit einem Gehalt an gelöstem Sauerstoff unter 6 Vol.-% gelöst. In vorteilhaften Ausgestaltungen kommen noch niedrigere Sauerstoffkonzentrationen zur Anwendung.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Fluorecarbons als Behandlungsmittel für die Ophthalmologie.

Unter dem Begriff "Fluorcarbon" im Sinne dieser Beschreibung sind dabei entweder Verbindungen aus der Klasse der gesättigten, perfluorierten Kohlenwasserstoffe zu verstehen, bei denen sämtliche Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt wurden, oder partiell fluorierte Alkane mit der Summenformel  $R_F R_{H_1} \dots R_{H_n}$ , die im flüssigen oder gelößförmigen Zustand vorliegen können. Hierbei versteht man unter  $R_F$  einen Perfluoralkylrest und unter  $R_{H_i}$  einen Alkylrest. Derartige Substanzen sowie ihre Verwendungsmöglichkeiten in Medizin und Technik sind beispielsweise in den Druckschriften DE 42 05 341 A1, US 5.275.669, US 4.490.351, EP 493 677 A2 und DE 195 36 504 A1 beschrieben.

Diese Fluorecarbone sind praktisch immer hochgradig mit Sauerstoff gesättigt, wobei der Sauerstoff in physikalischer Lösung vorliegt. Bei Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes können Fluorecarbone bis zu 50 Vol.-% Sauerstoff speichern. Diese verbindungstypische Eigenschaft war Ausgangspunkt für die Erschließung vielfältiger technischer Anwendungen dieser Verbindungen (vgl. den Artikel von B. Cornils "Fluorous biphasic systemus" in Angew. Chemie 1997, 109, 2147) sowie medizinischer Anwendungen, z. B. als Blutersatzstoffe, als Mittel für die Flüssigbeatmung, als Sauerstoffträger in Salben usw. Fluorecarbone mit einem geringen Anteil an gelöstem Sauerstoff nehmen in Kontakt mit Luft spontan und sehr schnell so lange Sauerstoff auf und lösen diesen, bis sich ein Gleichgewicht zwischen gelöstem Sauerstoff und Sauerstoffgehalt der umgebenden Atmosphäre eingestellt hat. Beschrieben wurden diese medizinischen Anwendungen der Fluorecarbone als Sauerstoffträger beispielsweise in den oben genannten Druckschriften und in der Arbeit von K. C. Lowe "Properties and Biomedical Applications of PFC and their emulsions", in Org. Fluorine Chem.: Principles and Commercial Appl., Plenum Press, NY 1994.

Darüberhinaus wurde die Anwendung von Fluorecarbone auch als Behandlungsmittel in der Ophthalmologie wiederholt beschrieben, beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung 563 446 A1. Insbesondere dienen die Fluorecarbone als Netzhautarnponade bei der Behandlung von Netzhautablösungen, wobei ihre Dichte und ihre Oberflächeneigenschaften von besonderer Bedeutung sind.

Um über eine intraoperative Behandlung hinaus als ophthalmologisches Behandlungsmittel verwendbar zu sein, müssen die Fluorecarbone über einen längeren Zeitraum anstelle des zuvor entfernten Glaskörpers in der Augenhöhle belassen werden, um z. B. einen zeitlich andauernden, beständigen Druck auf die Netzhaut auszuüben.

Es hat sich allerdings gezeigt, daß die bekannten Fluorecarbone nur über einen beschränkten Zeitraum im Auge belassen werden können, vgl. US 5.037.384. Bereits nach kurzer Verweildauer im Auge treten nämlich Schädigungen der Netzhaut und des Gefäßsystems auf, deren Ursprung weitgehend unbekannt ist und unter anderem auf die hohe Dichte der Verbindungen zurückgeführt wird. Aufgrund der starken Bindungsenergie zwischen Kohlenstoff und Fluor sind die Fluorecarbone nämlich chemisch inert und werden daher nicht durch metabolische Reaktionen abgebaut.

Es besteht daher die Aufgabe, ein Behandlungsmittel für die Ophthalmologie so auszubilden, daß auch bei längerer Anwendungsdauer keine oder nur geringe Schädigungen der Netzhaut und der angrenzenden intraokulären Strukturen auftreten.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Verwendung eines Fluorecarbons mit einem Gehalt an gelöstem Sauerstoff unter

6 Vol.-%. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind den Unteransprüchen entnehmbar.

Der in den Fluorecarbone üblicherweise gelösten Sauerstoffmenge wurde bei der Schädigung der Netzhaut und der angrenzenden intraokulären Strukturen bisher keine Bedeutung beigeessen. Soweit dieses Thema in der Literatur überhaupt angesprochen wurde, beispielsweise in der Arbeit von A. J. Augustin, M. Spitznas, F. H. J. Koch, T.

Böker, J. Lutz in Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1995, 233, 45-47 "Local Effects of Different Perfluorochemical Agents", war die Schlußfolgerung, daß die im Tierversuch beobachteten Schäden der Netzhaut und des intraokulären Systems von anderen Faktoren hervorgerufen werden müssen, beispielsweise von den in den Emulsionen enthaltenen Tensiden. Dies wurde in der genannten Arbeit dadurch bestärkt, daß bei Verwendung von reinen (aber Sauerstoffhaltenden) Fluorecarbone toxische Effekte nicht beobachtet werden konnten.

Auch in anderen Arbeiten wurden die durch Fluorecarbone hervorgerufenen Schädigungen immer auf andere Eigenschaften dieser Substanzen und nicht auf deren Lösevermögen für Sauerstoff zurückgeführt. Im Gegenteil wurde das Sauerstofflösevermögen dieser Substanzen wiederholt als Vorteil für ophthalmologische Anwendungen beschrieben.

25 Die Erfinder erkannten, daß die teilweise beobachtete toxische Wirkung bei Langzeitanwendungen zu einem erheblichen Anteil auf den physikalisch gelösten Sauerstoff (bei gleichzeitig geringen Anteilen an gelöstem Kohlendioxid) in den Fluorecarbone zurückzuführen ist. Diese, im Widerspruch zur derzeitigen Lehrmeinung stehende Erkenntnis führt zu der erfahrungsgemäß Reduzierung des Sauerstoffgehalts der Fluorecarbone bei ihrer Verwendung als Behandlungsmittel in der Ophthalmologie.

Untersuchungen haben gezeigt, daß Fluorecarbone, deren 35 Sauerstoffgehalte nicht gezielt reduziert wurden, nach Einführung in den Glaskörperraum eines Kaninchenauges zu einer Schädigung der retinalen Blutgefäße führen. In der Fluoreszenzangiographie zeigt sich hierbei eine Verengung der Gefäße ab dem zweiten postoperativen Tag. Im weiteren 40 zeitlichen Verlauf zeigen sich Gefäßverschlüsse, eine Rarefizierung des Kapillarbettes und die Ausbildung von Mikroaneurysmen. Histologisch zeigen flache Präparationen der retinalen Blutgefäße Kaliberschwankungen im Bereich der Gefäßwände und einen Verlust an Perizyten und Endothelzellen aus den Gefäßwänden. Kontrollversuche mit erfahrungsgemäß desoxygениerten Fluorecarbone zeigten hingegen normale retinale Blutgefäße.

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung wird im Folgenden näher beschrieben, wobei zunächst einige Verfahren zur Herstellung der für die erfahrungsgemäß Verwendung vorgesehenen Fluorecarbone beschrieben werden.

Fluorecarbone weisen unter Normalbedingungen und unter reiner Sauerstoffatmosphäre einen hohen Anteil physikalisch gelösten Sauerstoffs auf. Dieser beträgt bis zu 50 Vol.-%. Unter Raumluft liegt der Sauerstoffanteil noch immer bei ca. 8 Vol.-%. Zur Erzeugung der für die erfahrungsgemäß Verwendung notwendigen sauerstoffarmen Fluorecarbone müssen die unter Normalbedingungen vorliegenden Fluorecarbone zunächst desoxyginiert werden. Anschließend ist sicherzustellen, daß der geringe, bei der Desoxygierung erzielte Sauerstoffgehalt bis zur Verwendung des Fluorecarbons erhalten bleibt.

Als geeignete Verfahren zur Desoxygierung können bekannte Spülvorgänge mit anderen Gasen als Sauerstoff eingesetzt werden, wobei die Spülung durch Temperierung und/oder aufeinanderfolgendes Evakuieren und Gasfüllen verbessert werden kann.

Besonders effektiv sind Verfahren zur Desoxygierung

unter Verwendung von Sauerstoffgettern in heterogener Phase. Als heterogene Sauerstoffgetter sind niedervalente Metallexyde, insbesondere reduziertes Cu<sub>2</sub>O besonders geeignet, die bisher hauptsächlich zur Sauerstoffabtrennung in Gasen genutzt werden. Dabei können die heterogenen Sauerstoffgetter als Füllung von Absorberpatronen eingesetzt werden, durch die die Fluorcarbone geleitet werden. Kombiniert man diese Absorberpatronen mit Sterilfiltern, so kann das Fluorcarbon unmittelbar vor seinem Einsatz als ophthalmologisches Behandlungsmittel desoxygeniert werden.

Aufgrund des sehr starken Lösevermögens der Fluorcarbone für Sauerstoff ist dafür zu sorgen, daß die einmal desoxygenierten Fluorcarbone bis zu ihrer Verwendung in sauerstoffarmen Zustand bleiben, was in der Regel nur durch abdichtendes Hinschweißen gelingt.

Um sicherzustellen, daß auch Fluorcarbone, welche anderweitig, beispielsweise in Flaschen, verpackt sind, bis zu ihrer Verwendung sauerstoffarm bleiben, können die genannten heterogenen Sauerstoffgetter auch den Fluorcarbone zugesetzt werden. In diesem Fall sind die Sauerstoffgetter allerdings unmittelbar vor dem Einsatz der Fluorcarbone als Behandlungsmittel in der Ophthalmologie abzutrennen, was beispielsweise durch Filtration erfolgen kann.

Alternativ dazu können die heterogenen Sauerstoffgetter im überstehenden Gasraum platziert werden, wobei sich ihre desoxygenierten Zustand erhaltende Wirkung über Diffusionsvorgänge via Gasphase entfaltet. Ein weiterer Vorteil der Verwendung von heterogenen Sauerstoffgettern besteht darin, den Partialdruck anderer gelöster Gase in vorzüglicher Weise einstellen zu können, was bei Desoxygenerungen mittels durchströmender Gase nicht ohne besondere zusätzliche Verfahren gelingt. Die Einstellung des Gehaltes anderer physikalisch gelöster Gase wie Stickstoff oder Kohlendioxyd kann somit leicht auf die für die jeweiligen Anwendungen vorteilhaftesten Werte erfolgen.

Wünscht man nach vollständiger Desoxygenerung der Fluorcarbone eine bestimmte, definierte Sauerstoffkonzentration, so kann diese durch anteiliges Mischen mit der gleichen, jedoch an Luft gelagerten und daher mit Sauerstoff angereicherten Substanz erfolgen, da die Gleichgewichtskonzentration des Sauerstoffs in dem unter Atmosphärenbedingungen gelagerten Fluorcarbon ein sehr stabiler und reproduzierbarer Wert ist und bei 8 Vol.-% liegt.

Ein von null verschiedener Wert des Sauerstoffgehalts des Fluorcarbons empfiehlt sich beispielsweise bei einer ischämischen Netzhaut, der bewußt Sauerstoff zuzuführen ist, jedoch nicht so viel, daß eine toxische Schädigung der Netzhaut eintritt.

Ferner kann das sauerstoffarme Fluorcarbon auch mit anderen Gasen versetzt werden, beispielsweise mit Stickstoff oder Kohlendioxyd. Weil in zerebralen Blutgefäßen einschließlich der retinalen Gefäße ein Autoregulationssystem wirkt, welches auf einen erhöhten Kohlendioxydgehalt mit einer Gefäßdilatation reagiert, ist die Anreicherung mit Kohlendioxyd medizinisch von besonderer Bedeutung. In Fluorcarbonen stellt sich normalerweise ein der Luftkonzentration entsprechender Partialdruck dieses Gases ein. Dieser liegt aber im Gegensatz zu Sauerstoff unterhalb physiologischer Werte. Während Kohlendioxyd im arteriellen Blut Partialdrücke von 40 mmHg und im venösen Blut von 45 mmHg besitzt, haben Fluorcarbone unter Raumluft einen Kohlendioxyd-Partialdruck unter 1 mmHg.

Im Blut ist immer ein erhöhter Kohlendioxydgehalt mit einem tiefen Sauerstoffgehalt gekoppelt. Bei einem Behandlungsmittel kann auf einfache Weise dieses feststehende Verhältnis aufgehoben werden, indem erhöhte Kohlendioxydgehalte eingestellt werden, die zu einer Gefäßdilatation führen. Gleichzeitig können andererseits physiologisch opti-

male Sauerstoffwerte eingestellt werden.

Das erfundengemäße sauerstoffarme Fluorcarbon kann dann in an sich bekannter und in den eingangs genannten Druckschriften beschriebener Weise als Behandlungsmittel in der Ophthalmologie eingesetzt werden, beispielsweise als Netzhautersatz bzw. -tamponade.

In einem Ausführungsbeispiel wurde zunächst durch Spülung mit Stickstoff der gesamte physikalisch gelöste Sauerstoff aus hochgereinigtem Perfluordecalin ausgetrieben. Dieser Vorgang wurde durch Sauerstoffmessungen überwacht. Ausgehend von einer Sauerstoffkonzentration von 8 Vol.-% wurde nach 30 Minuten ein Wert von 1 Vol.-% erreicht.

Dieses sauerstoffarme Perfluordecalin wurde anschließend steril filtriert und in jeweils ein Auge zweier Kaninchen injiziert wobei vor der Injektion eine an sich bekannte Gaskompression des Glaskörpers vorgenommen wurde. Nach der Gaskompression wurde das Gas gegen 1,2 ml des desoxygenierten Perfluordecalins intravitreal ausgetauscht, so daß etwa zwei Drittel des Glaskörperraumes einschließlich des Bereiches der retinalen Blutgefäße mit Perfluordecalin gefüllt waren.

Nach Verweildauern zwischen zwei Tagen und sechs Wochen wurden die Augen auf Gefäßschädigungen untersucht. Hierbei ergab sich im Vergleich zu den unbehandelten Augen jeweils ein völlig normaler Befund.

Untersuchungen haben ergeben, daß sich die erfundengemäßen Stoffe auch als Behandlungsmittel in zur Ophthalmologie verwandten Bereichen eignen, insbesondere als Behandlungsmittel in der Gehirnchirurgie bei ischämiebedingten Störungen.

#### Patentansprüche

- 15 1. Verwendung eines Fluorcarbons mit einem Gehalt an gelöstem Sauerstoff unter 6 Vol.-% als Behandlungsmittel für die Ophthalmologie.
- 20 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an gelöstem Sauerstoff unter 4 Vol.-% liegt.
- 25 3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an gelöstem Sauerstoff unter 1 Vol.-% liegt.
- 30 4. Verwendung eines Fluorcarbons nach einem der voranstehenden Ansprüche als intraokulares Behandlungsmittel.
- 35 5. Verwendung nach Anspruch 4 als Behandlungsmittel für die Netzhauttamponade und/oder zur Behandlung ischämischer Netzhauterkrankungen und/oder als Glaskörperersatzstoff.
- 40 6. Verwendung eines Fluorcarbons nach einem der voranstehenden Ansprüche mit einem definierten Gehalt zwischen 0 und 20 Vol.-% eines weiteren Gases, insbesondere Kohlendioxyd oder Stickstoff.

- Leerseite -